



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21. listopadu 2014
EMA/709243/2014

Skupina CMDh souhlasí se zdůrazněním upozornění ohledně používání léčivých přípravků obsahujících valproát u žen a dívek

Ženy by měly být lépe informovány o rizicích užívání valproátu v těhotenství a o nutnosti antikoncepce

Skupina CMDh*, regulační orgán reprezentující členské státy EU, se shodla na zdůraznění upozornění ohledně používání léčivých přípravků obsahujících valproát u žen a dívek vzhledem k riziku malformací a vývojových poruch u dětí, které jsou působení valproátu vystaveny v děloze. Cílem varování je zajistit, aby si pacientky byly vědomy rizik a aby valproát užívaly pouze tehdy, pokud je to zcela nezbytné.

Lékařům v EU je nyní doporučováno, aby u těhotných žen, u žen, které mohou otěhotnět, nebo u dívek nepředepisovali na epilepsii nebo bipolární poruchu valproát s výjimkou případů, kdy jiná léčba není účinná nebo není dobře snášena. Pacientkám, pro které je valproát jedinou možností léčby epilepsie nebo bipolární poruchy, by mělo být doporučeno používání účinné metody antikoncepce a léčbu by měl zahájit a dohlížet na ni lékař se zkušenostmi s léčbou těchto onemocnění.

Ženy a dívky, kterým byl předepsán valproát, by ho neměly přestat užívat bez předchozí konzultace s lékařem, jelikož by to mohlo mít za následek újmu na jejich zdraví nebo na zdraví nenarozeného dítěte.

V zemích, kde jsou léčivé přípravky obsahující valproát registrovány také pro prevenci migrény, nesmí být valproát k tomuto účelu použit u těhotných žen a lékaři by před zahájením preventivní léčby migrény měli vyloučit těhotenství. Lékaři nesmějí předepsat valproát pro prevenci migrény u žen, které neužívají účinné metody antikoncepce.

Tato doporučení vycházejí z přezkoumání nedávno provedených studií prokazujících vývojové poruchy až u 30 až 40 % dětí předškolního věku, které byly v děloze vystaveny působení valproátu. Tyto poruchy zahrnují opožděný vývoj chůze a řeči, problémy s pamětí, obtíže s řečí a jazykem a nižší intelektuální schopnosti.^{1,2,3,4,5}

Dřívější údaje také ukazují, že u dětí vystavených v děloze působení valproátu existuje vyšší riziko poruchy autistického spektra (přibližně 3krát vyšší než u běžné populace) a dětského autismu (5krát vyšší než u běžné populace). Existuje též omezené množství údajů, které ukazují, že u dětí

* Koordinační skupina pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky



vystavených v děloze působení valproátu může nastat vyšší pravděpodobnost rozvoje symptomů poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD).^{6,7,8}

U dětí vystavených v děloze působení valproátu navíc existuje přibližně 11% riziko malformací při narození (například defektů neurální trubice a rozštěpu patra)⁹ v porovnání s 2–3% rizikem u dětí v běžné populaci.

Lékaři by měli zajistit, aby jejich pacientky byly dostatečně informovány o rizicích užívání valproátu během těhotenství, a měli by pravidelně přezkoumávat potřebu léčby u pacientek, které mohou mít děti. Lékaři by též měli přehodnotit poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících valproát u všech pacientek, které jsou těhotné nebo plánují otěhotnět, a u dívek dosahujících puberty.

Přezkoumání valproátu provedl Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC) agentury EMA a doporučení výboru PRAC byla následně schválena skupinou CMDh.

Doporučení ohledně užívání valproátu u žen a dívek budou zavedena členskými státy EU v souladu se schváleným časovým rozvrhem.

Informace pro pacienty

- **Nepřestávejte užívat svůj léčivý přípravek obsahující valproát bez předchozí konzultace s lékařem, jelikož by to mohlo mít za následek újmu na vašem zdraví nebo na zdraví nenarozeného dítěte.**
- Léčivé přípravky obsahující valproát mohou způsobit malformace a problémy v časném vývoji dětí, které jsou působení těchto léčivých přípravků vystaveny v děloze.
- Pokud můžete otěhotnět, měla byste používat účinnou metodu antikoncepce. Máte-li jakékoliv otázky ohledně toho, která antikoncepční metoda je pro vás vhodná, poraďte se se svým lékařem.
- Jestliže otěhotníte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, ihned to sdělte svému lékaři. Váš lékař bezodkladně přezkoumá vaši léčbu.
- Pokud máte ohledně své léčby či antikoncepce jakékoli otázky, obraťte se na svého lékaře či lékárníka.

Informace pro zdravotnické pracovníky

Po vyhodnocení údajů o rizicích užívání valproátu během těhotenství byla aktualizována doporučení ohledně jeho používání u žen a dívek:

- pro léčbu epilepsie a bipolární poruchy u pacientek, které mohou mít děti
 - Léčivé přípravky obsahující valproát předepisujte na léčbu epilepsie a bipolární poruchy pouze v případě, že jiná léčba je neúčinná nebo není snášena.
 - Pacientkám užívajícím valproát poraďte ohledně účinné metody antikoncepce v průběhu léčby.
 - Zajistěte, aby na léčbu epilepsie nebo bipolární poruchy dohlížel lékař, který má s léčbou těchto onemocnění zkušenosti.
 - Pokud pacientka během léčby valproátem otěhotní nebo plánuje otěhotnět, zvažte alternativní způsoby léčby. Pravidelně přezkoumávejte potřebu léčby a opakovaně vyhodnocujte poměr přínosů a rizik pro pacientky užívající valproát a pro dívky dosahující puberty.

- Informujte pacientky o rizicích užívání valproátu během těhotenství.
- pro prevenci migrény (v zemích, kde je toto použití registrováno)
 - Nepředepisujte valproát pacientkám, které mohou mít děti, pokud neužívají účinné metody antikoncepce nebo pokud jsou již těhotné – takové použití je nyní kontraindikováno.
 - Před zahájením léčby valproátem u pacientky s migrénou vylučte těhotenství.
 - V případě těhotenství, nebo pokud je těhotenství plánováno, léčbu valproátem ukončete.
 - Zajistěte, aby si pacientky, které mohou otěhotnět, byly vědomy toho, že po celou dobu léčby musejí používat antikoncepci.
 - Informujte pacientky o rizicích užívání valproátu během těhotenství.

Zdravotnickým pracovníkům v EU bude zaslán dopis a další vzdělávací materiály týkající se těchto doporučení.

Odkazy

1. Meador K, Reynolds MW, Crean S, *et al.* Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res* 2008; 81(1): 1-13.
2. Meador KJ, Penovich P, Baker GA, *et al.* Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav* 2009; 15(3): 339-43
3. Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, *et al.* Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology* 2008; 71(23): 1923-4.
4. Cummings C, Stewart M, Stevenson M, *et al.* Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011 July; 96(7): 643-7.
5. Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhu K, *et al.* Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav* 2008 Jul; 13(1): 229-36.
6. Christensen J, Grønborg TK, Sørensen MJ, *et al.* Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013 Apr 24; 309(16): 1696-1703.
7. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav* 2013; 29(2): 308-15
8. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav* 2011 Oct; 22(2): 240-6.
9. Meador KJ, Baker GA, Browning N, *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013; 12(3): 244-52.

Další informace o léčivém přípravku

Léčivé přípravky obsahující valproát jsou používány k léčbě epilepsie a bipolární poruchy. V některých členských státech EU jsou také registrovány pro prevenci migrénových bolestí hlavy.

Léčivé složky jsou na obalech uvedeny jako kyselina valproová, valproát sodný, valproát semisodný nebo valpromid.

Léčivé přípravky obsahující valproát jsou registrovány cestou národních postupů ve všech členských státech EU a v Norsku a na Islandu. Na trhu jsou k dispozici pod různými obchodními názvy, včetně těchto: Absenor, Convival Chrono, Convulex, Convulsofin Tabletten, Delepsine, Depakine, Deprakine, Diplexil, Dipromal, Epilim, Episenta, Epival, Ergenyl, Espa-Valept, Hexaquin, Leptilan, Micropakine L.P., Orfiril, Orlept, Petilin, Valberg, Valepil a Valhel.

Další informace o postupu

Přezkoumání léčivých přípravků obsahujících valproát bylo zahájeno v říjnu 2013 na žádost Agentury pro regulaci léčivých přípravků a zdravotnických výrobků Spojeného království (MHRA – Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) podle článku 31 směrnice 2001/83/ES po zveřejnění nových údajů o rizicích malformací a vývojových poruch u dětí vystavených v děloze působení valproátu.

Přezkoumání nejprve provedl Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC), výbor agentury EMA zodpovědný za hodnocení otázek bezpečnosti u humánních léčivých přípravků, který vydal soubor doporučení. Protože všechny léčivé přípravky obsahující valproát jsou v EU registrovány národními postupy, doporučení výboru PRAC bylo zasláno koordinační skupině pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy pro humánní léčivé přípravky (CMDh) k vyjádření stanoviska. Skupina CMDh, orgán reprezentující členské státy EU, zodpovídá za zajištění sjednocených bezpečnostních standardů u léčivých přípravků registrovaných národními postupy v celé EU.

Stanovisko skupiny CMDh bylo odsouhlaseno na základě konsenzu a doporučení ohledně používání valproátu u žen a dívek budou zavedena členskými státy EU v souladu se schváleným časovým rozvrhem.

Kontakt na naši tiskovou mluvčí

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu